

## BENZODIAZEPINES

### DEFINITION

Les benzodiazépines (BZD) constituent une famille relativement homogène au plan structural, toutes les molécules dérivant du chlordiazépoxyde (Librium®), chef de file commercialisé en 1961. Elles agissent essentiellement au niveau central, en se liant aux récepteurs GABAergiques et sont douées d'effets anxiolytiques, sédatifs, anti-convulsivants et myorelaxants, inégalement répartis selon les molécules (plus de 20 actuellement commercialisées) et les doses prescrites.

Les benzodiazépines sont les médicaments psychotropes les plus prescrits dans les pays occidentaux, notamment en France : la prévalence de consommation de BZD anxiolytiques et hypnotiques est estimée à environ 6 % pour la consommation chronique (prise quotidienne au long cours) et à 25-30 % pour la consommation occasionnelle (au moins une prise par an), dans la population générale. Compte tenu de leur large diffusion, elles sont très souvent recherchées dans le cadre d'une intoxication aiguë, accidentelle ou volontaire à visée suicidaire. Bien que le pronostic vital soit rarement engagé, les cliniciens attendent du laboratoire une réponse fiable permettant d'infirmer ou de confirmer la réalité de l'intoxication. Différentes méthodes de dépistage adaptées à l'urgence sont disponibles dans le sang, l'urine ou le liquide gastrique ; l'identification précise de la molécule en cause et sa quantification font appel à des techniques chromatographiques, réservées à quelques laboratoires spécialisés.

### PHARMACOCINETIQUE

Après prise orale, la résorption des BZD est, d'une manière générale, rapide et presque toujours complète. Le pic plasmatique est obtenu en 1 à 6 heures et la diffusion tissulaire est large. Dans la circulation, elles sont liées à plus de 85 % aux protéines plasmatiques, indépendamment de leur concentration. Leur métabolisme est hépatique par réactions de déméthylation et hydroxylation formant des métabolites primaires actifs, ayant parfois une demi-vie plus longue que celle de la molécule-mère, puis par conjugaison (métabolites inactifs). Une très faible proportion (< 3 %) est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

Il est habituel de distinguer trois catégories de BZD selon la durée de leur demi-vie d'élimination (incluant les métabolites actifs) :

- molécules à demi-vie courte (< 10 heures) : midazolam, témazépam, triazolam, clotiazépam
- molécules à demi-vie intermédiaire (10 - 24 heures) : alprazolam, bromazépam, clobazam, flunitrazépam...
- Molécules à demi-vie longue (> 24 heures) : chlordiazépoxyde, clonazépam, diazépam, éthylloflazépoxyde, nordiazépam

Enfin, leur pharmacocinétique varie selon l'âge (ralentissement de la résorption digestive, diminution du métabolisme et de l'élimination), l'existence de pathologies associées (insuffisance rénale, insuffisance hépatique), la prise concomitante d'alcool (augmentation de la résorption du diazépam), de nourriture (ralentissement de la résorption) ou de médicaments inducteurs du cytochrome P450 (phénobarbital, phénytoïne, rifampicine) ou inhibiteur de ce cytochrome (cimétidine). (Voir tableau).

### INDICATIONS DU DOSAGE

- Aide au diagnostic d'intoxication aiguë (volontaire ou accidentelle) : il existe des techniques rapides de dépistage pour une orientation qualitative et des techniques quantitatives pour préciser la molécule en cause et le niveau de l'intoxication.

Les symptômes cliniques d'intoxication aiguë isolée par une benzodiazépine sont principalement des troubles du comportement avec agitation, agressivité, désinhibition, puis des troubles de la vigilance de type somnolence ou, plus rarement, un coma hypotonique. Une défaillance respiratoire est parfois observée, surtout chez l'enfant ou la personne âgée. Des troubles circulatoires surviennent plus rarement. L'évolution est le plus souvent favorable ; toutefois, la symptomatologie peut être beaucoup plus sévère et engager le pronostic vital lorsque les doses ingérées sont massives, que l'intoxication est multiple (association à l'alcool ou à d'autres produits déprimeurs du système nerveux central), ou lorsqu'il existe une comorbidité (insuffisance hépatique, rénale, respiratoire, sujet dénutri...).

- Suivi thérapeutique des anticonvulsivants (clonazépam, diazépam).

- Recherche d'une dépendance/toxicomanie aux BZD. Les BZD sont caractérisées par un potentiel toxicomanogène important : elles entraînent une dépendance physique et psychique, ainsi qu'une tolérance. Prises au long cours, elles peuvent être à l'origine, lors d'un arrêt brutal, d'une diminution des doses ou d'un changement de molécule, d'un syndrome de manque avec anxiété ou insomnie-rebond, céphalées, spasmes musculaires, tremblements, anorexie, nausées... dont l'intensité est proportionnelle à la posologie initiale et à la durée du traitement.

- Recherche d'une prise de BZD lors de situations médicales particulières : chez certains sujets, la

prise de BZD peut entraîner des «réactions paradoxales» agressives voire d'authentiques passages à l'acte (actes violents, agression sexuelle...) dont le sujet ne conserve pas le souvenir (effet amnésiant). La recherche de BZD peut être effectuée dans ce cadre ou bien dans des situations de « soumission chimique » (victime violée, après avoir, par exemple, absorbé du flunitrazépam dilué à son insu dans de l'alcool). La recherche de BZD est alors utile à l'appréciation des responsabilités individuelles au cours des procédures judiciaires engagées.

## RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

### ■ PRELEVEMENT

- Sérum ou plasma prélevé sur EDTA ou héparine : éviter les tubes avec gel séparateur. Echantillon sanguin : prélever lors de l'apparition des symptômes cliniques de surdosage, le plus tôt possible, surtout dans un contexte de procédure judiciaire avec recherche de responsabilité individuelle. En suivi thérapeutique, prélèvement pour recherche de la concentration résiduelle, juste avant la prise suivante.

- Urines : recueil d'un échantillon. La recherche de BZD peut être couplée à celle d'autres drogues (amphétamines, cocaïne, opiacés, cannabis...). L'élimination dans les urines dure plusieurs jours (variable selon les molécules).

- Liquide gastrique.

### ■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT OU A L'ENTOURAGE

Dans quel contexte est demandé ce dosage (suspicion d'intoxication aiguë involontaire ou à visée suicidaire, recherche de soumission chimique...)? Si possible, quantité ingérée, date et heure de(s) (la) prise(s), produits ingérés en même temps? L'alcool et les autres déprimeurs du système nerveux central (antidépresseurs sédatifs, opiacés, neuroleptiques...) majorent la toxicité.

### ■ CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

## METHODES DE DOSAGE

Méthodes de dépistage de la famille des BZD dans divers liquides biologiques (plasma, sérum, liquide gastrique, urine) : méthodes immunologiques : RIA, EMIT, FPIA, méthode LIMS, tests unitaires sur supports solides. Toutes ces techniques sont qualitatives et ont des seuils de détection compris entre 50 et 300 ng/ml (en équivalent nordiazépam ou oxazépam).

Dosages quantitatifs d'une molécule précise dans le cadre d'un suivi thérapeutique : chromatographie

liquide haute performance, chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à capture d'électron, à un détecteur azote-phosphore ou à un spectromètre de masse.

## INTERPRETATION

Les BZD constituent la première classe de médicaments impliquée dans les intoxications aiguës chez l'adulte et sont donc très souvent recherchées en toxicologie d'urgence. Les prélèvements de choix sont le sang et les urines. Les techniques de dépistage des BZD sont accessibles à tous les laboratoires, notamment les techniques EMIT et FPIA, rapides, fiables et automatisées, mais elles présentent un inconvénient majeur : leur manque de sensibilité (faux-négatifs). Par exemple, la technique EMIT® a un seuil de détection de 200 ng/ml. Si l'ingestion d'un seul comprimé de diazépam (5 mg) positive le test, il faut qu'un sujet ait absorbé près de 50 comprimés de triazolam à 0,125 mg pour obtenir le même résultat.

Ainsi, plusieurs molécules ne sont détectables qu'à des concentrations élevées (toxiques), voire ne sont pas détectables. Dans un contexte médico-légal ou un suivi thérapeutique, l'utilisation d'une technique chromatographique, plus sensible et permettant l'identification et la quantification du produit, s'impose.

Le traitement d'une intoxication aiguë utilise un antidote spécifique, le flumazénil, et une prise en charge symptomatique : lavage gastrique (non systématique), charbon activé, apport de glucose et d'électrolytes.

## POUR EN SAVOIR PLUS

- Dictionnaire Vidal®.
- Tracqui A., Ludes B., *Médicaments psychotropes*. In: Kintz P. Toxicologie et pharmacologie médico-légales, Collection Option / Bio, Éd. Elsevier, Paris, 1998: 233-274.
- Hoizey G., Marty H., Lamiable D., Vistelle R., *Intoxications aiguës par les benzodiazépines*, Rev. Fr. Lab. 200; 322: 47-52.
- Bartoli M., Berny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012 ;70(4):431-450.

| DCI                     |                             | SPECIALITES                      | METABOLITES URINAIRES                                      | PIC       | DEMI-VIE | ZONE THERAPEUTIQUE |
|-------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--|-----------|----------|--------------------|
| <b>ALPRAZOLAM</b>       | Xanax®                      | Anxiolytique                     | OHALprazolam   | 1-2 h     | 12-15 h  |                    |
| <b>BROMAZEPAM</b>       | Lexomil®,<br>Quiétiline Gé® | Anxiolytique                     | GRC, 3OHBromazepam, 2amino-5brono-3hydroxy-benzoylpyridine | 1-4 h     | 20 h     |                    |
| <b>CHLORDIAZEPOXIDE</b> | Librax®                     | Anxiolytique                     | Desmethyldiazepam<br>(DMdiazépam), Oxazepam,<br>Demoxepam  | 2-4 h     | 24 h     |                    |
| <b>CLOBAZAM</b>         | Urbanyl®                    | Anxiolytique                     | Clozabam, OHclobazam,<br>DMclobazam                        | 2 h       | 20 h     | 0,1 à 0,4 mg/l     |
| <b>CLONAZEPAM</b>       | Rivotril®                   | Anticonvulsivant                 | Clonazepam : 50% dans urines,<br>Aminoclonazepam           | 3-12 h    | 32-38 h  | 30 à 60 µg/l       |
| <b>CLORAZEPATE DIP.</b> | Tranxène®                   | Anxiolytique<br>Hynotique        | DMdiazepam,<br>Oxazepam, Clorazepate                       | 1 h       | 40 h     |                    |
| <b>CLOTIAZEPAM</b>      | Vératran®                   | Anxiolytique                     | GRC, N-desméthylclotiazepam                                | 30-90 min | 4 h      |                    |
| <b>DIAZEPAM</b>         | Valium®                     | Anticonvulsivant<br>Anxiolytique | DMDiazepam, Oxazepam                                       | 30-90 min | 32 h     | 100 à 400 µg/l     |
| <b>ESTAZOLAM</b>        | Nuctalon®                   | Hynotique                        |  | 2 h       | 17 h     |                    |
| <b>FLUNITRAZEPAM</b>    | Rohypnol®                   | Hynotique                        | DMflu, 7aminoflunitrazepam                                 | 2 h       | 19 h     |                    |
| <b>LORMETAZEPAM</b>     | Noctamide®                  | Hynotique                        | DMlormetazepam   | 2-3 h     | 10 h     |                    |
| <b>LOFLAZEPATE</b>      | Victan®                     | Anxiolytique                     |  | 1,5 h     | 77 h     |                    |
| <b>LOPRAZOLAM</b>       | Havlane®                    | Hynotique                        | Dérivé glucuroconjuué (GRC)                                | 1 h       | 8 h      |                    |
| <b>LORAZEPAM</b>        | Temesta®                    | Anxiolytique                     |  | 1 h       | 12 h     |                    |
| <b>MIDAZOLAM</b>        | Hypnovel®                   | Sédatif-anesth                   |  | 0,1-1 h   | 1-4 h    |                    |
| <b>NITRAZEPAM</b>       | Mogadon®                    | Hynotique                        | 7amino, 7acetamidonitrazepam                               | 2 h       | 25 h     |                    |
| <b>NORDIAZEPAM</b>      | Nordaz®                     | Anxiolytique                     | Oxazepam   | 1,5 h     | 65 h     |                    |
| <b>OXAZEPAM</b>         | Seresta®                    | Anxiolytique                     | DMdiazepam, Oxazepam                                       | 2 h       | 8 h      |                    |
| <b>PRAZEPAM</b>         | Lysanzia®                   | Anxiolytique                     | GRC, Oxazepam  | 4-6 h     | 65 h     |                    |
| <b>TEMAZEPAM</b>        | Normison®                   | Hynotique                        | Oxazepam   | 1 h       | 5-8 h    |                    |
| <b>TETRAZEPAM</b>       | Myolastan®                  | Myorelaxant                      | GRC  | 1 h       | 1-4 h    |                    |
| <b>TRIAZOLAM</b>        | Halcion®                    | Hynotique                        | Der. OH  | 2,4 h     | 10-25 h  |                    |